



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Innovative Aspekte der lokalisierten Sklerodermie (Morphea) im Kindesalter

Weibel, Lisa

Abstract: Die Pädiatrische Dermatologie ist ein faszinierendes junges Fachgebiet mit einem grossen Spektrum an angeborenen oder erworbenen, häufigen, aber auch seltenen und gefährlichen Hauterkrankungen. Gerade bei Kindern ist es ungemein spannend, die Spuren der Haut zu lesen, den Organismus über die Haut zu verstehen und noch unerkannte Dermatosen zu entdecken. Meine Spezialisierung am Great Ormond Street Hospital for Children in London hat meine Begeisterung für die Pädiatrischen Dermatologie nachhaltig geprägt und mein wissenschaftliches Interesse auf die lokalisierte Sklerodermie des Kindesalters gelenkt. Diese kumulative Habilitationsschrift beinhaltet folgende fünf Arbeiten, welche neue Aspekte der Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie der lokalisierten Sklerodermie aufzeigen.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-130226>

Habilitation

Originally published at:

Weibel, Lisa. Innovative Aspekte der lokalisierten Sklerodermie (Morphea) im Kindesalter. 2015, University of Zurich, Faculty of Medicine.

Klinik für Dermatologie (Direktor: Prof. Dr. med. L. E. French), Universitätsspital
Zürich
und
Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. med. F. H. Sennhauser), Universitäts-
Kinderspital Zürich

Zusammenfassung der Habilitationsschrift

**Innovative Aspekte der lokalisierten Sklerodermie (Morphea) im
Kindesalter**

Zur Erlangung der Venia Legendi der Universität Zürich



vorgelegt von

Lisa Weibel

Zürich, Oktober 2015

Vorwort

Die Pädiatrische Dermatologie ist ein faszinierendes junges Fachgebiet mit einem grossen Spektrum an angeborenen oder erworbenen, häufigen, aber auch seltenen und gefährlichen Hauterkrankungen. Gerade bei Kindern ist es ungemein spannend, die Spuren der Haut zu lesen, den Organismus über die Haut zu verstehen und noch unerkannte Dermatosen zu entdecken. Meine Spezialisierung am *Great Ormond Street Hospital for Children* in London hat meine Begeisterung für die Pädiatrische Dermatologie nachhaltig geprägt und mein wissenschaftliches Interesse auf die lokalisierte Sklerodermie des Kindesalters gelenkt. Diese kumulative Habilitationsschrift beinhaltet folgende fünf Arbeiten, welche neue Aspekte der Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie der lokalisierten Sklerodermie aufzeigen.

Zusammenfassung

Die lokalisierte Sklerodermie (LS) oder Morphea ist eine Bindegewebserkrankung, bei welcher es zu einer Fibrose und Sklerose der Haut kommt. Insbesondere im Kindesalter sind aber auch tieferliegende Gewebe wie Subkutis, Muskulatur und Skelett mitbetroffen, was im Wachstum zu irreversiblen Deformitäten mit schweren funktionellen und ästhetischen Einbussen führen kann. Die Inzidenz ist mit 2.7/100'000 Personen beschrieben, wobei wir in unserer pädiatrisch-dermatologischen Abteilung im Durchschnitt 8 neu-erkrankte Patienten pro Jahr sehen.

Eine **erste Studie** beschäftigte sich mit der **Entstehung der lineären LS**. Einige Fallberichte liessen vermuten, dass die Verteilung der lineäre LS den Blaschkolinien (Arealen embryonaler Zellwanderung) entspricht. Anhand schematischer Übertragung und digitaler Überlagerung der Hautläsionen von 65 Patienten und konnten wir erstmals zeigen, dass die lineäre LS den Blaschkolinien folgt (1). Wir postulieren damit, dass die lineäre LS im Sinne eines kutanen genetischen Mosaiks angelegt ist und durch gewisse Trigger manifest wird. Basierend auf diesen Resultaten identifizierten wir in einer **zweiten Studie** zur **Pathogenese** anhand von Fibroblastenkulturen aus läsionaler Haut einen LS-spezifischen Fibroblasten-Phänotyp (2). Es zeigte sich einheitlich ein erhöhtes Zellwachstum, eine verstärkte Zellmigration und eine reduzierte Kollagenverarbeitung der LS-Fibroblasten. Es fand sich ein deutlich erhöhter Level an phosphoryliertem SMAD2, was die Reaktion auf TGF β Signale verändert und die Myoblastendifferenzierung reduziert, ein zentraler Bestandteil von Wundheilung und Vernarbung gesunder Haut. Mittels Microarray Analyse der Fibroblasten konnten wir eine Veränderung des TGF β Signalwegs mit Reduktion von SOSTDC1 nachweisen, ein Regulator des TGF β Signals. Ein nächster Schritt zur Überprüfung unserer

Hypothese eines kutanen somatischen Mosaiks als Ursache der lineären LS ist die molekulargenetische Untersuchung betroffener Haut mittels *Whole Exome Sequencing*, womit sich unsere aktuell laufende Studie (*Genetic variants in linear localized scleroderma*, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02222038) beschäftigt. Eine **dritte Arbeit** untersuchte den **Weg zur Diagnose** und Therapie (3). Es wurden 50 Kinder mit LS mit einem mittleren Alter von 5.2 Jahren bei Erkrankungsbeginn eingeschlossen. Die mittlere Erkrankungsdauer bis zur korrekten Diagnose betrug 11.1 (1.8 bis 79.0) Monate. Die Patienten wurden innert 1.2 (0.2 bis 48.7) Monaten durch einen Grundversorger (Allgemeinpraktiker oder Pädiker) gesehen, aber in keinem Fall wurde die korrekte Diagnose gestellt. Nach einer mittleren Erkrankungszeit von 7.5 (1.0 bis 70.9) Monaten wurden die Patienten von einem Spezialisten (in 72% Facharzt Dermatologie) gesehen und in 64% wurde dann die richtige Diagnose gestellt. Die Patienten wurden nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 16.6 (1.9 bis 113.4) Monaten einer adäquaten Therapie zugeführt. Als wichtigste diagnostische Schlüsselmerkmale liessen sich folgende klinischen Aspekte identifizieren: blaschkolineäre Verteilung 76%, Gewebeatrophie 68%, Hautfibrose 40% und Verlust von Kopfharen, Augenbrauen oder Wimpern 36%. Der verzögerte Beginn einer adäquaten Therapie erhöht das Risiko funktioneller und ästhetischer Einbussen. Einerseits muss also die klinische Frühdiagnose verbessert werden, indem das Bewusstsein über diese Erkrankung auch bei Grundversorgern erhöht wird. Andererseits soll eine Unterbehandlung wegen Unkenntnis und unbegründeter Angst vor einer Systemtherapie bei pädiatrischen Patienten vermieden werden. Die Beschreibung und **Evaluation eines spezifischen Therapieprotokolls** zur Systemtherapie der LS war Bestandteil der **vierten Studie** (4). Bereits zum Zeitpunkt dieser Studie wurde am häufigsten Methotrexat (mit oder ohne Kortikosteroiden) für die progressive LS eingesetzt. Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Therapie waren bis dahin jedoch begrenzt. Es wurden 34 Patienten mit progressiver LS eingeschlossen, welche nach standardisiertem Protokoll mit iv-Methylprednisolon-Pulsen (2 Zyklen), oralen Steroiden und Methotrexat behandelt wurden. Ab Therapiebeginn kam es bei 94% der Patienten zum Stopp der Krankheitsprogression. Nach durchschnittlich 5.7 (± 3.9) Monaten zeigten alle Patienten eine klinische Verbesserung (klinische Einschätzung und Thermographie). Bei 16 (47%) Patienten wurde die Therapie nach einer Aktivitäts-freien Beobachtungszeit gestoppt. Sieben (44%) davon entwickelten 16 (± 12) Monate später ein Rezidiv und wurden erneut behandelt (mit gutem Ansprechen). Zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle zeigten 24 (71%) der Patienten eine inaktive Erkrankung. Unsere Daten wiesen darauf hin, dass die systemische Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden und Methotrexat für die Behandlung der LS effektiv und gut verträglich ist. Seit der Publikation dieser Studie haben zwei neuere prospektive Arbeiten (eine davon Placebo-kontrolliert) unsere Daten bestätigt, und die Therapie mit Methotrexat und Kortikosteroiden ist heute weiterhin die Therapie der Wahl der

progressiven LS. In Korrelation mit anderen Autoren fanden auch wir eine beträchtliche Rezidivrate nach Stopp der Therapie. Das Stoppen der Behandlung sollte erst erfolgen, wenn die Erkrankung während mindestens einem Jahr anhaltend und vollständig inaktiv war. Es gilt im Anschluss den weiteren Krankheitsverlauf unter ärztlicher Beobachtung zu behalten. Das Ziel der **fünften Arbeit** war es, neue objektive **Methoden der Aktivitätsmessung** der LS zu untersuchen (5). Wir untersuchten in dieser Studie 111 Hautläsionen von 41 Patienten mit LS zu zwei verschiedenen Zeitpunkten: klinische Aktivitätsbeurteilung, Laser Doppler Blutflussmessung und Thermographie der betroffenen Hautareale im Vergleich zur kontralateralen, nicht betroffenen Körperseite. Der kutane Blutfluss war in klinisch aktiven Läsionen im Mittel um 89% und in inaktiven Läsionen um 11% erhöht ($p < 0.001$). Mit Festlegung einer Grenze von $\geq 39\%$ Blutflusserhöhung wurde eine Sensitivität von 80% und Spezifität von 77% zur Detektierung von aktiver LS erreicht. Im Gegensatz dazu erwies sich die Thermographie als nicht aussagekräftig für die Aktivitätsmessung. Wir zeigten mit dieser Studie, dass die Laser Doppler Blutflussmessung eine hilfreiche, nicht-invasive diagnostische Methode ist zur Differenzierung aktiver und inaktiver LS-Areale. Dies hilft in unklaren klinischen Situationen, um sich für oder gegen eine Systemtherapie oder einen Therapiestopp zu entscheiden. Diese Habilitationsschrift fasst Einblicke in die Pathogenese, Diagnose und Therapie der LS zusammen und bietet neue Erkenntnisse, welche zukünftig in einer verbesserten Behandlung der betroffenen Patienten resultieren werden.

Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsschrift

1. **Weibel L**, Harper JI. Linear morphoea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol* 2008; 159:175-81
2. Brown S, **Weibel L**, Coates P, Rose AM, Way B, Sebire N, Inman GJ, Harper JI, O'Shaughnessy R. SOSTDC1 loss and altered TGF β response induces pro-fibrotic changes in linear morphoea fibroblasts. *Submitted Sept 2015*
3. **Weibel L**, Laguda B, Atherton D, Harper JI. Misdiagnosis and delay in referral of children with localized scleroderma. *Br J Dermatol* 2011; 165:1308-13
4. **Weibel L**, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol* 2006; 155:1013-20
5. **Weibel L**, Howell KJ, Visentin MT et al (2007) Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3489-95